



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A01N 47/02, 43/56, 51/00 // (A01N 47/02, 25:00) (A01N 43/56, 25:00) (A01N 51/00, 25:00)</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 98/42191</b>
			(43) Date de publication internationale: 1er octobre 1998 (01.10.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/00601 (22) Date de dépôt international: 25 mars 1998 (25.03.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/03709                      26 mars 1997 (26.03.97)                      FR (71) Déposant ( <i>pour tous les Etats désignés sauf US</i> ): MIERAL [FR/FR]; 17, rue Bourgelat, F-69002 Lyon (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants ( <i>US seulement</i> ): HUNTER, James, S. [US/US]; 140 Buttonwood Loop, Athens, GA 30605 (US). ETCHEGARAY, Jean-Pierre [FR/FR]; 124, rue Réguelongue, F-31100 Toulouse (FR). JULIA, Bruno [FR/FR]; 23, avenue de Lombez, F-31300 Toulouse (FR). JEANNIN, Philippe [FR/FR]; 104, chemin de la Peyrette, F-31170 Tournefeuille (FR). (74) Mandataire: BERNASCONI, Jean; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(54) Title: PROCESS AND MEANS FOR THE ERADICATION OF TICKS IN THE HABITATS OF SMALL MAMMALS (54) Titre: PROCEDE ET MOYENS D'ERADICATION DES PUCES DANS LES LOCAUX HABITES PAR LES PETITS MAMMIFERES			
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>(II)</p> </div> </div>			
(57) Abstract <p>Disclosed is a process for using a compound according to formula (I) or formula (II) to prepare a mixture for the eradication of ticks in the living quarters of small mammals, especially cats and dogs. Said process consists in applying as needed to the animal or animals of the habitat concerned a topical formulation in sufficiently pesticidal quantities of a compound according to formula (I), or possibly formula (II), at monthly intervals.</p>			
(57) Abrégé <p>Utilisation d'un composé de formule (I) ou de formule (II) pour la préparation d'une composition pour l'éradication des puces dans les locaux d'habitation ou d'hébergement des mammifères de petites tailles, notamment chats et chiens, par application périodique sur l'animal ou les animaux du local considéré d'une préparation topique en quantité efficacement parasiticide d'un composé de formule (I), ou éventuellement de formule (II), selon une périodicité mensuelle.</p>			

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

"Procédé et moyens d'éradication des puces dans les locaux  
habités par les petits mammifères".

La présente invention a trait à un procédé pour l'éradication de parasites, à savoir les parasites de l'ordre des Siphonaptères, notamment les puces, telles que, par exemple, Ctenocephalides felis et canis, mais également les autres puces de petits mammifères tels que, par exemple, lapins ou animaux de laboratoire.

Le contrôle des parasites de petits mammifères domestiques, par exemple chiens et chats, et notamment des puces, est connu pour être extrêmement difficile.

Généralement on cherche à contrôler les animaux eux-mêmes, soit à l'aide de colliers anti-puces contenant des insecticides divers, soit par application topique de préparations à base d'insecticides.

Néanmoins les puces restent toujours présentes dans l'environnement de l'animal, et notamment dans les locaux des animaux de compagnie, tels que les locaux domestiques, les chenils ou chatteries, ainsi que les laboratoires possédant des animaux.

L'éradication des puces dans ces locaux à l'aide de pesticides ou d'agents chimiques de traitement des locaux est une opération lourde et, sauf à laisser en permanence le local recouvert d'une substance insecticide, qui peut, à la longue, présenter une certaine toxicité, la réinfestation survient rapidement.

Il ne reste donc qu'à traiter régulièrement les animaux à l'aide d'insecticides présentant une durée d'efficacité aussi grande que possible, afin de réduire la périodicité et le coût des traitements.

Ainsi on a proposé récemment l'utilisation, pour le traitement des puces et des tiques chez les petits animaux, de préparations topiques sous la forme de préparations à pulvériser ou de préparations concentrées à application cutanée ponctuelle (spot on) dont le principe actif est constitué par le 1-[2,6-Cl<sub>2</sub> 4-CF<sub>3</sub> phényl]3-CN 4-[SO-CF<sub>3</sub>]5-NH<sub>2</sub> pyrazole, dont la dénomination commune est fipronil.

En effet, les composés appartenant aux familles de pyrazoles, notamment de phénylpyrazole, décrites dans les brevets EP-A-295 217 et EP-A-352 944 se sont avérés extrêmement efficaces sur les puces.

La durée d'efficacité anti-puces du fipronil, sous forme de solution concentrée à application ponctuelle, dite spot on, peut dépasser 2 à 3 mois chez le chien et six semaines chez le chat.

Compte tenu de ces performances, les utilisateurs sont naturellement incités à allonger les périodes entre deux applications de façon à bénéficier de cet effet de longue durée.

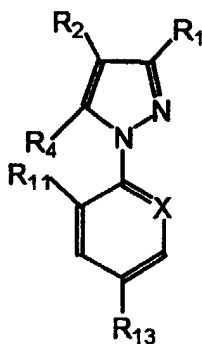
Une explication possible de la longue durée d'activité sur l'animal peut être liée à la constatation que le fipronil se dissout dans le sébum et les glandes sudoripares pour être relargué pendant une longue durée.

Dans une communication (Meo N.J. et al. ; Proc. Am. Assoc. Vet. Parasitol. (41 Meet., 52, 1996)) il a été fait part d'un accroissement notable du pourcentage de non réapparition de puces dans des locaux non traités, si les animaux fréquentant ces locaux (chats, chiens) ont reçu des administrations mensuelles de pulvérisations (spray) du produit Frontline® Spray contenant du fipronil.

La présente invention se propose de simplifier et d'améliorer encore ce contrôle des puces.

L'invention a donc pour objet un procédé d'éradication des puces dans les locaux d'habitations ou d'hébergement de mammifères de petite taille, notamment chats et chiens, caractérisé en ce que l'on applique périodiquement sur l'animal ou les animaux du local considéré, une préparation topique concentrée à application ponctuelle, de type spot on, en quantité efficacement parasiticide, d'un composé de formule I ou, éventuellement, de formule II selon une périodicité mensuelle.

La formule I est la formule suivante :



(I)

dans laquelle :

$R_1$  est CN ou méthyle ou un atome d'halogène ;

$R_2$  est  $S(O)_nR_3$  ou 4,5-dicyanoimidazol 2-yl ou haloalkyle ;

$R_3$  est alkyle ou haloalkyle ;

5  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; ou un radical  $NR_5R_6$ ,  $S(O)_mR_7$ ,  $C(O)-R_7$ ,  $C(O)O-R_7$ , alkyle, haloalkyle ou  $OR_8$  ou un radical  $-N=C(R_9)(R_{10})$  ;

$R_5$  et  $R_6$  représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, haloalkyle,  $C(O)$ alkyle, alcoxycarbonyl,  $S(O)_rCF_3$  ; ou  $R_5$  et  $R_6$  peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents, tels que l'oxygène ou le soufre ;

$R_7$  représente un radical alkyle ou haloalkyle ;

$R_8$  représente un radical alkyle, haloalkyle ou un atome d'hydrogène ;

15  $R_9$  représente un radical alkyle ou un atome d'hydrogène ;

$R_{10}$  représente un groupe phényl ou hétéroalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyle, -S-alkyle, cyano, ou alkyle ;

$R_{11}$  et  $R_{12}$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou éventuellement CN ou  $NO_2$  ;

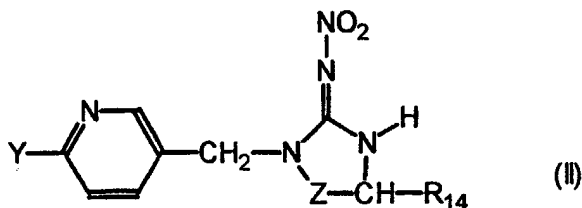
$R_{13}$  représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyle, haloalkoxy,  $S(O)_qCF_3$  ou  $SF_5$  ;

$m$ ,  $n$ ,  $q$ ,  $r$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1 ou 2 ;

25  $X$  représente un atome d'azote trivalent ou un radical  $C-R_{12}$ , les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique ;

sous réserve que, lorsque  $R_1$  est méthyle, alors  $R_3$  est haloalkyle,  $R_4$  est  $NH_2$ ,  $R_{11}$  est Cl,  $R_{13}$  est  $CF_3$ , et  $X$  est N ; ou lorsque  $R_2$  est 4,8-dicyanoimidazol 2-yl,  $R_4$  est Cl,  $R_{11}$  est Cl,  $R_{13}$  est  $CF_3$  et  $X$  est  $=C-Cl$ .

30 La formule II est la formule suivante :



35

où Y est hydrogène ou halogène

R<sub>14</sub> est hydrogène ou méthyle

et Z est -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- avec n = 1 ou 2.

De préférence, dans la formule (I),

5 R<sub>1</sub> est CN ou méthyle ;

R<sub>2</sub> est S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub> ;

R<sub>3</sub> est haloalkyle ou éthyle

10 R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; ou un radical NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, S(O)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>, C(O)R<sub>7</sub>, alkyle, haloalkyle ou OR<sub>8</sub> ou un radical -N=C (R<sub>9</sub>) (R<sub>10</sub>) ;

R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, haloalkyle, C(O)alkyle, S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub> ; ou R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents, tels que l'oxygène ou le soufre ;

15 R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ;

sous réserve que, lorsque R<sub>1</sub> est méthyle, alors R<sub>3</sub> est haloalkyle, R<sub>4</sub> est NH<sub>2</sub>, R<sub>11</sub> est Cl, R<sub>13</sub> est CF<sub>3</sub>, et X est N.

20 On retiendra tout particulièrement les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>1</sub> est CN. On retiendra aussi les composés dans lesquels R<sub>13</sub> est haloalkyle, de préférence CF<sub>3</sub> ou R<sub>2</sub> est S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub> avec R<sub>3</sub> étant haloalkyle ou X = C-R<sub>12</sub>, R<sub>12</sub> étant un atome d'halogène. On préfère aussi que R<sub>11</sub> soit un atome d'halogène.

25 Une classe préférée de composés de formule (I) est constituée par les composés tels que R<sub>1</sub> est CN, R<sub>3</sub> est haloalkyle, R<sub>4</sub> est NH<sub>2</sub>, R<sub>11</sub> et R<sub>12</sub> sont indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, et/ou R<sub>13</sub> est haloalkyle.

30 Les radicaux alkyle de la définition des composés de formules (I) comprennent généralement de 1 à 6 atomes de carbone. Le cycle formé par le radical alkylène divalent représentant R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> ainsi que l'atome d'azote auxquels R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont rattachés, est généralement un cycle à 5, 6 ou 7 chaînons.

Un composé de formule (I) tout particulièrement préféré dans l'invention est le

1-[2,6-Cl<sub>2</sub> 4-CF<sub>3</sub> phényl]3-CN 4-[SO-CF<sub>3</sub>]5-NH<sub>2</sub> pyrazole, dénommé ci-après fipronil.

Parmi de nombreux autres composés avantageux on peut citer le 1-[2,6-Cl<sub>2</sub> 4-CF<sub>3</sub> phényl]3-CN4-[SO-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]5-NH<sub>2</sub> pyrazole.

La préparation de composés de formule (I) peut être faite selon l'un ou l'autre des procédés décrits dans les demandes de brevet WO-A-87/3781, 93/6089, 94/21606 ou européenne EP-A-0 295 117, ou tout autre procédé relevant de la compétence de l'homme du métier spécialiste de synthèse chimique. Pour la réalisation chimique des produits de l'invention, l'homme de l'art est considéré comme ayant à sa disposition, entre autres, tout le contenu des "Chemical Abstracts" et des documents qui y sont cités.

De préférence dans le composé de formule (II) Y=Cl, R<sub>14</sub> = H et n = 1, c'est-à-dire le

1-[(6-chloro-3-pyridinyl)méthyl]4,5 dihydro-N-nitro-1H-imidazol-2-amine ou imidacloprid.

Les composés de formule (II) peuvent être préparés par les procédés correspondants décrits, par exemple, dans EP-A-0 192 060.

Par périodicité mensuelle on entend idéalement un traitement tous les mois mais on comprend que l'invention peut être mise en oeuvre à une fréquence supérieure, par exemple bihebdomadaire ou toutes les trois semaines, ou éventuellement, mais de façon non préférée, légèrement supérieure, par exemple toutes les cinq semaines.

La périodicité préférée est la périodicité mensuelle, une fréquence plus grande aboutissant à une consommation inutile. De plus la fréquence mensuelle a l'avantage de permettre à l'utilisateur de mémoriser et de programmer les applications.

Lorsque le local comporte plusieurs animaux, il est préférable, et plus simple, de traiter tous les animaux en même temps.

La quantité efficacement parasiticide, au sens de l'invention, est la quantité utilisée pour éradiquer les puces sur l'animal lui-même et peut donc correspondre aux doses déjà préconisées pour le traitement topique de l'animal pour les formulations déjà utilisées commercialement. Une telle dose doit pouvoir protéger l'animal lui-même pendant une durée d'au moins un mois.

La dose de composé actif est, de préférence comprise entre 0,3 et 60 mg, et de préférence entre 5 et 15 mg par kilo de poids corporel par animal traité.

Le traitement selon l'invention peut être conduit de façon permanente, en tenant compte éventuellement des saisons d'infestation là où l'infestation est saisonnière. Un tel traitement permanent est préféré pour les locaux où se produisent de nombreuses entrées d'animaux, par exemple les élevages, chenils, chatteries ou cliniques vétérinaires.

On préférera, de façon particulièrement préférée, les préparations concentrées à l'application ponctuelle de type "spot on" formulées pour que le volume de préparation appliqué sur l'animal soit de l'ordre de 0,3 à 1 ml, de préférence 0,5 ml pour le chat et de l'ordre de 0,3 à 3 ml pour le chien en fonction du poids de l'animal.

Cette préparation peut comporter, outre le principe actif lui-même, un inhibiteur de cristallisation, un solvant organique et un cosolvant organique.

De préférence, le composé actif, notamment le composé de formule I, peut être présent dans la formulation à raison d'une concentration de 1 à 20 % et de préférence de 5 à 15 % (pourcentage en poids par volume).

L'objet du procédé selon l'invention peut être non thérapeutique, s'agissant d'une part de nettoyer les poils et la peau des animaux en éliminant les parasites présents et en évitant leurs résidus et déjections pour que l'animal présente un pelage agréable à l'oeil et au toucher, s'agissant également de supprimer l'apparition et le développement de puces dans le local habité par l'animal.

L'objet peut aussi être thérapeutique lorsqu'il s'agit de traiter une parasitose ayant des conséquences pathogènes.

Les compositions concentrées pour application ponctuelle peuvent avantageusement comprendre :

a) le composé de formule I

b) un inhibiteur de cristallisation, notamment présent à raison de 1 à 20 % (P/V), de préférence de 5 à 15 %, cet inhibiteur répondant au test selon lequel :

0,3 ml d'une solution comprenant 10 % (P/V) du composé de formule (I) dans le solvant d, fini sous c) ci-après, ainsi que 10 % de cet inhibiteur, sont déposés sur une lame de verre à 20°C pendant 24 heures, à la suite de quoi on observe à l'oeil nu peu ou pas de cristaux, notamment moins de 10 cristaux, de préférence 0 cristaux, sur la lame de verre,



c) un solvant organique ayant une constante diélectrique comprise entre 10 et 35, de préférence entre 20 et 30, la teneur de ce solvant c) dans la composition globale représentant de préférence le complément à 100 % de la composition,

5 d) un cosolvant organique ayant un point d'ébullition inférieur à 100°C, de préférence inférieur à 80°C et ayant une constante diélectrique comprise entre 10 et 40, de préférence entre 20 et 30 ; ce cosolvant peut avantageusement être présent dans la composition selon un ratio poids/poids (P/P) de d)/c) compris entre 1/15 et 1/2. Le solvant est volatil afin de servir notamment de promoteur de  
10 séchage et est miscible à l'eau et/ou au solvant c).

Quoique ceci ne soit pas préféré, la composition pour application ponctuelle peut éventuellement comprendre de l'eau, notamment à raison de 0 à 30 % (volume par volume V/V), en particulier de 0 à 5 %.

15 La composition à application ponctuelle peut aussi comprendre un agent antioxydant destiné à inhiber l'oxydation à l'air, cet agent étant notamment présent à raison de 0,005 à 1 % (P/V), de préférence de 0,01 à 0,05 %.

Les compositions selon l'invention destinées à des animaux de compagnie notamment chiens et chats, sont appliquées par dépôt cutané (en anglais "spot on") ; il s'agit généralement d'une application localisée sur une zone de  
20 surface inférieure à 10 cm<sup>2</sup>, notamment comprise entre 5 et 10 cm<sup>2</sup>, en particulier en deux points et de préférence localisée entre les épaules de l'animal. Après dépôt, la composition diffuse, notamment sur tout le corps de l'animal, puis sèche, sans cristalliser ni modifier l'aspect (notamment absence de tout dépôt blanchâtre ou d'aspect poussiéreux) ni le toucher du pelage.

25 Les compositions à application ponctuelle selon l'invention sont particulièrement avantageuses par leur efficacité, leur rapidité d'action, ainsi que par l'aspect agréable du poil des animaux après application et séchage.

30 Comme solvant organique c) utilisable dans l'invention on peut citer en particulier : l'acétone, l'acétonitrile, l'alcool benzylique, le butyldiglycol, le diméthylacétamide, le diméthylformamide, l'éther n-butylique du dipropylèneglycol, l'éthanol, l'isopropanol, le méthanol, l'éthylèneglycol monoéthyléther, l'éthylèneglycol monométhyléther, le monométhylacétamide, le monométhyléther de dipropylène glycol, les polyoxyéthylèneglycols liquides, le propylèneglycol, la 2-pyrrolidone, notamment la N-méthyl pyrrolidone, le monoéthyléther de

diéthylèneglycol, l'éthylèneglycol, le diéthyphtalate, ou un mélange d'au moins deux d'entre eux.

Comme inhibiteur de cristallisation b) utilisable dans l'invention, on peut citer en particulier :

5 - la polyvinylpyrrolidone, les alcools polyvinyliques, les copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone, les polyéthylèneglycols, l'alcool benzylique, le mannitol, le glycérol, le sorbitol, les esters de sorbitane polyoxyéthylénés ; la lécithine, la carboxyméthylcellulose sodique, les dérivés acryliques tels que méthacrylates et autres,

10 - les tensioactifs anioniques tels que les stéarates alcalins, notamment de sodium, de potassium ou d'ammonium ; le stéarate de calcium ; le stéarate de triéthanolamine ; l'abiétate de sodium ; les sulfates d'alkyle, notamment le laurylsulfate de sodium et le cétylsulfate de sodium ; le dodécylbenzènesulfonate de sodium, le dioctylsulfosuccinate de sodium ; les acides gras, notamment ceux  
15 dérivés de l'huile de coprah,

- les tensioactifs cationiques tels que les sels d'ammonium quaternaires hydrosolubles de formule  $N^+R'R''R'''R''''$ , Y dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés, et Y est un anion d'un d'acide fort tel que les anions halogénure, sulfate et sulfonates ; le bromure de  
20 cétyltriméthylammonium fait partie des tensioactifs cationiques utilisables,

- les sels d'amine de formule  $N^+R'R''R'''$  dans laquelle les radicaux R sont des radicaux hydrocarbonés, éventuellement hydroxylés ; le chlorhydrate d'octadécylamine fait partie des tensioactifs cationiques utilisables,

25 - les tensioactifs non ioniques tels que les esters de sorbitane, éventuellement polyoxyéthylénés, en particulier Polysorbate 80, les éthers d'alkyle polyoxyéthylénés ; le stéarate de polyéthylèneglycol, les dérivés polyoxyéthylénés de l'huile de ricin, les esters de polyglycérol, les alcools gras polyoxyéthylénés, les acides gras polyoxyéthylénés, les copolymères d'oxyde d'éthylène et d'oxyde de propylène,

30 - les tensioactifs amphotères tels que les composés lauryle substitués de la betaïne, ou de préférence un mélange d'au moins deux d'entre eux.

De manière particulièrement préférée, on utilisera un couple inhibiteur de cristallisation, à savoir la combinaison d'un agent tensio-actif. Ces agents seront notamment choisis parmi les composés cités comme inhibiteur de  
35 cristallisation b).

Parmi les agents filmogènes de type polymérique particulièrement intéressants, on peut citer :

- les différents grades de polyvinylpyrrolidone,
- les alcools polyvinyliques, et
- les copolymères d'acétate de vinyle et de vinylpyrrolidone.

Pour ce qui est des agents tensio-actifs, on citera tout particulièrement les tensioactifs non ioniques, de préférence les esters de sorbitate polyoxyéthylénés et notamment les différents grades de Polysorbates, par exemple le Polysorbate 80.

Agent filmogène et agent tensioactif pourront notamment être incorporés en quantités proches ou identiques dans la limite des quantités totales d'inhibiteur de cristallisation mentionnées par ailleurs.

Le couple ainsi constitué assure de manière remarquable les objectifs d'absence de cristallisation sur le poil et de maintien de l'aspect cosmétique du pelage, c'est-à-dire sans tendance au collage ou à l'aspect poisseux, malgré la forte concentration en matière active.

Comme cosolvant d), on peut citer en particulier : l'éthanol absolu, l'isopropanol, le méthanol.

Comme agent antioxydant, on utilise notamment les agents classiques tels que : butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, acide ascorbique, métabisulfite de sodium, gallate de propyle, thiosulfate de sodium, mélange d'au plus deux d'entre eux.

Les compositions pour application ponctuelle selon l'invention se préparent habituellement par simple mélange des constituants tels que précédemment définis ; de manière avantageuse, on commence par mélanger la matière active dans le solvant principal, et on ajoute ensuite les autres ingrédients ou adjuvants.

De façon avantageuse on peut prévoir des compositions prêtes à l'emploi, dosées pour des animaux de 1-10, 10-20, 20-40 kg respectivement.

De façon particulièrement préférée, la composition selon l'invention peut se présenter sous forme de solution, suspension ou émulsion concentrée pour une application ponctuelle sur une petite zone cutanée de l'animal, généralement entre les deux épaules (solution de type spot-on).

Le procédé selon l'invention peut également comporter, en plus, l'administration d'un autre parasiticide, de préférence à la même fréquence, et de

préférence administré concomitamment, et préférentiellement à l'aide d'une composition unique comprenant un mélange ou une association de ce parasiticide et d'un insecticide de formule I ou II. Ces parasiticides associés ne sont pas connus pour avoir en eux-mêmes une activité permettant d'agir directement sur les insectes dans leur stade éloigné de l'animal, mais ils peuvent être utiles pour accroître encore l'efficacité contre les puces installées sur l'animal et également pour réduire les éventuels risques de survenue de résistances à l'insecticide.

Parmi ces parasiticides associés on peut citer notamment les composés mimant les hormones juvéniles, notamment :

- 10 azadirachtin - Agridyne
- diofenolan (Ciba Geigy)
- fenoxycarb (Ciba Geigy)
- hydroprene (Sandoz)
- kinoprene (Sandoz)
- 15 methoprene (Sandoz)
- pyriproxylene (Sumitomo/Mgk)
- tetrahydroazadirachtin (Agridyne)
- et le 4-chloro-2-(2-chloro-2-méthylpropyl)-5-(6-iodo-3-pyridylméthoxy)pyridizine-3(2H)-one et les inhibiteurs de la synthèse de la chitine,
- 20 notamment :
- chlorfluazuron (Ishihara Sangyo)
- cyromazine (Ciba Geigy)
- diflubenzuron (Solvay Duphar)
- fluazuron (Ciba Geigy)
- 25 flucycloxuron (Solvay Duphar)
- flufenoxuron (Cyanamid)
- hexaflumuron (Dow Elanco)
- lufenuron (Ciba Geigy)
- novaluron (Isagro, Italie)
- 30 tebufenozide (Rohm & Haas)
- teflubenzuron (Cyanamid)
- triflumuron (Bayer)

ces composés étant définis par leur dénomination commune internationale (The Pesticide Manual, 10th edition, 1994, Ed. Clive Tomlin, Grande-Bretagne).

On peut citer, également comme inhibiteurs de synthèse de la chitine des composés tels que le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phényl)urée, le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tétrafluoroéthoxy)phényl)urée, le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-trifluorométhyl)phénylurée.

Les composés associés préférés sont les méthoprènes, pyriproxyphènes, hydroprène, cyromazine, lufénuron, novaluron, et le 1-(2,6-difluorobenzoyl)-3-(2-fluoro-4-(trifluorométhyl)phényl)urée.

On préfère que l'administration des deux types de composés soit concomitante et de préférence simultanée.

De préférence, le traitement est conduit de façon à administrer à l'animal une dose de 0,1 à 40 et notamment de 1 à 20 mg/kg pour le dérivé de formule I ou II et une dose de 0,1 à 40, notamment 1 à 30 mg/kg pour le composé associé.

Les doses préférées sont de 5 à 15 mg/kg pour le composé de formule I et de 0,5 à 15 mg/kg pour les composés associés.

Les proportions en poids du composé de formule I ou II et du composé associé sont, de préférence, comprises entre 80/20 et 20/80.

Dans une autre forme de réalisation le parasiticide associé peut être un parasiticide endectocide de type lactone macrocyclique.

De préférence, ce parasiticide est choisi dans le groupe formé par les avermectines, l'ivermectine, l'abamectine, la doramectine, la moxydectine, les milbémycines et les dérivés de ces composés.

La structure, les caractéristiques et les procédés de fabrication de ces composés sont bien connus de l'homme de l'art et on pourra se référer à la littérature technique et commerciale largement disponible. Pour les avermectines, l'ivermectine et l'abamectine, on peut se référer, par exemple, à l'ouvrage "Ivermectin and Abamectin", 1989 par M.H. FISCHER and H. MROZIK, William C. CAMPBELL, ed. Springer Verlag. ou ALBERS-SCHMIDT et al. (1981) "Avermectins Structure Determination". J. Am. Chem. Soc. 103: 4216-4221. Pour la doramectine on pourra consulter notamment "Veterinary Parasitology" vol. 49 no 1, juillet 1993: 5-15. Pour les milbémycines on pourra se référer, entre autres, à DAVIES H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins". Nat. Prod. Rep. 3: 87-121, Mrozik H. et al, 1983, Synthesis of milbemycins from avermectins, Tetrahedron lett. 24: 5333-5336 ainsi que US-A-4 134 973.

L'administration des deux types de composés peut être concomitante et de préférence simultanée sous forme d'une composition unique.

La quantité efficace de composé endectocide est de préférence comprise entre 0,1 µg, préférentiellement 1 µg et 1 mg, et de façon particulièrement préférée 5 à 200 µg/kg de poids d'animal. Les proportions en poids entre le composé de formule (I) ou (II) et le composé endectocide sont de préférence comprises entre 5/1 et 10 000/1.

Les mécanismes par lequel les puces disparaissent des locaux eux-mêmes ne sont pas bien connus et l'efficacité de l'invention est particulièrement surprenante.

La présente invention a également pour objet des ensembles conditionnés ou kits comprenant une ou plusieurs unités de compositions utilisables dans l'invention représentant une pluralité de doses mensuelles destinées à être successivement administrées à un animal pour la mise en oeuvre du procédé pendant une longue durée, par exemple, suivant les pays, pendant une durée d'un an ou pendant une durée d'une saison d'infestation des puces.

De préférence, ce kit comporte une pluralité de doses unitaires mensuelles distinctes, par exemple 3 ou 6 (pour une saison) ou 12 (pour un an) doses distinctes contenues dans autant de récipients de type spot on. Dans cette forme de réalisation on prévoit plusieurs versions de kit en fonction du poids des animaux.

Le kit comprend également des moyens d'explication tels qu'une notice pour assurer la périodicité de l'utilisation des doses.

Dans une autre forme de réalisation les différentes doses peuvent être contenues dans un récipient unique muni de moyens pour assurer l'application d'une dose correspondant à la quantité destinée à être administrée mensuellement. Ce moyen peut être, par exemple, une pompe ou valve doseuse assurant la délivrance d'une dose précise. Il peut aussi, plus simplement, être formé d'une graduation au regard d'une surface transparente de récipient, permettant de connaître le volume liquide de composition qui reste dans le récipient.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule I ou de formule II pour la préparation d'une composition pour l'éradication des puces dans les locaux d'habitation ou d'hébergement des mammifères de petites tailles, notamment chats et chiens, par application périodique sur l'animal ou les animaux du local considéré d'une préparation topique définie ci-dessus en quantité

efficacement parasiticide d'un composé de formule I, ou éventuellement de formule II selon une périodicité mensuelle.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture de la description suivante, faite à titre d'exemple non limitatif.

5

#### Exemple 1

L'essai a utilisé des chiens en bonne santé.

10

Les chiens ont été répartis par groupe de trois chiens dans des enclos de surface environ 4,80 m de long (16 pieds) et 1,5 m de large (5 pieds) contenant chacun un abri et un sol spécialement favorable au développement des stades immatures des puces (*Ctenocephalides felis*). Tous les chiens ont été volontairement et identiquement préinfestés puis régulièrement infestés par des puces à un rythme tel que le nombre total des puces portées par chaque animal du groupe témoin A n'est pas descendu significativement au-dessous de 20.

15

Un total de 18 chiens, à savoir six enclos, a été attribué au groupe témoin A.

Un groupe C de six chiens (2 enclos) ainsi préinfestés a reçu le traitement conformément à l'invention par application d'une solution ponctuelle cutanée ayant une concentration de 10 % en fipronil.

20

Les doses de composition concentrée à application cutanée locale de fipronil ont été les suivantes :

poids de l'animal	doses
5-10 kg	0,67 ml
10-20 kg	1,34 ml
20-40 kg	2,68 ml

25

Les animaux du groupe C ont été traités le jour 0 et ensuite tous les 28 jours, soit les jours 28, 56 et 86.

Les vérifications (comptage hebdomadaire des oeufs, comptage sur corps les semaines 1, 3, 5, 7, 9 et comptage au peigne les semaines 2, 4, 6, 8, 10, 11, 12) ont montré un taux de contrôle de l'infestation égal à 100 %.

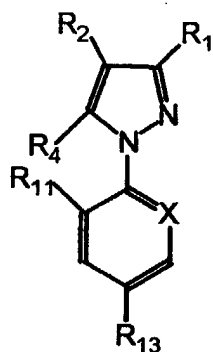
30

Un essai similaire sur chats a donné les mêmes résultats, à savoir une absence totale de réinfestation.

# REVENDECATIONS

1. Utilisation d'un composé de formule I ou de formule II pour la préparation d'une composition pour l'éradication des puces dans les locaux d'habitation ou d'hébergement des mammifères de petites tailles, notamment chats et chiens, par application périodique sur l'animal ou les animaux du local considéré d'une préparation topique concentrée à application ponctuelle, en quantité efficacement parasiticide, d'un composé de formule I, ou éventuellement de formule II selon une périodicité mensuelle.

Formule I :



(I)

dans laquelle :

R<sub>1</sub> est CN ou méthyle ou un atome d'halogène ;

R<sub>2</sub> est S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub> ou 4,5-dicyanoimidazol 2-yl ou haloalkyle ;

R<sub>3</sub> est alkyle ou haloalyle ;

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; ou un radical NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, S(O)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>, C(O)-R<sub>7</sub>, C(O)O-R<sub>7</sub>, alkyle, haloalkyle ou OR<sub>8</sub> ou un radical -N=C(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>) ;

R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, haloalkyle, C(O)alkyle, alcoxycarbonyl, S(O)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub> ; ou R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> peuvent former ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents, tels que l'oxygène ou le soufre ;

R<sub>7</sub> représente un radical alkyle ou haloalkyle ;

R<sub>8</sub> représente un radical alkyle, haloalkyle ou un atome d'hydrogène ;



$R_9$  représente un radical alkyle ou un atome d'hydrogène ;

$R_{10}$  représente un groupe phényl ou hétéroalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupes tels que OH, -O-alkyle, -S-alkyle, cyano, ou alkyle ;

5  $R_{11}$  et  $R_{12}$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou éventuellement CN ou  $\text{NO}_2$  ;

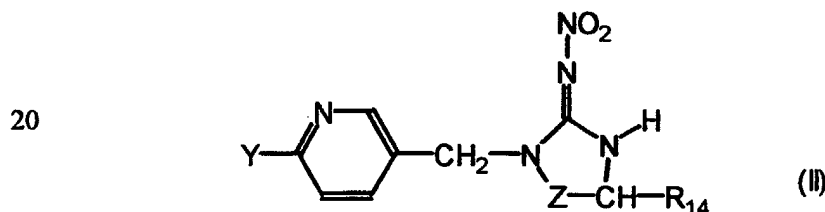
$R_{13}$  représente un atome d'halogène ou un groupe haloalkyle, haloalkoxy,  $\text{S}(\text{O})_q\text{CF}_3$  ou  $\text{SF}_5$  ;

10  $m, n, q, r$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1 ou 2 ;

X représente un atome d'azote trivalent ou un radical  $\text{C}-\text{R}_{12}$ , les trois autres valences de l'atome de carbone faisant partie du cycle aromatique ;

sous réserve que, lorsque  $R_1$  est méthyle, alors  $R_3$  est haloalkyle,  $R_4$  est  $\text{NH}_2$ ,  $R_{11}$  est Cl,  $R_{13}$  est  $\text{CF}_3$ , et X est N ; ou lorsque  $R_2$  est 4,8-dicyanoimidazol 2-yl,  $R_4$  est Cl,  $R_{11}$  est Cl,  $R_{13}$  est  $\text{CF}_3$  et X est  $=\text{C}-\text{Cl}$ .

Formule II :



où Y est hydrogène ou halogène

25  $R_{14}$  est hydrogène ou méthyle

et Z est  $-(\text{CH}_2)_n-$  avec  $n = 1$  ou 2.

2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle dans la formule

I

$R_1$  est CN ou méthyle ;

30  $R_2$  est  $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_3$  ;

$R_4$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; ou un radical  $\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $\text{S}(\text{O})_m\text{R}_7$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ , alkyle, haloalkyle ou  $\text{OR}_8$  ou un radical  $-\text{N}=\text{C}$  ( $R_9$ ) ( $R_{10}$ ) ;

35  $R_5$  et  $R_6$  représentent indépendamment l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle, haloalkyle,  $\text{C}(\text{O})\text{alkyle}$ ,  $\text{S}(\text{O})_r\text{CF}_3$  ; ou  $R_5$  et  $R_6$  peuvent former

ensemble un radical alkylène divalent qui peut être interrompu par un ou deux hétéroatomes divalents, tels que l'oxygène ou le soufre ;

$R_{11}$  et  $R_{12}$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ;

5                    sous réserve que, lorsque  $R_1$  est méthyle, alors  $R_3$  est haloalkyle,  $R_4$  est  $NH_2$ ,  $R_{11}$  est Cl,  $R_{13}$  est  $CF_3$ , et X est N.

3. Utilisation selon la revendication 2 dans laquelle  $R_1$  est CN.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 dans laquelle  $R_{13}$  est haloalkyle, de préférence  $CF_3$

10                    5. Utilisation selon l'une des revendication 1 à 4 dans laquelle  $R_2$  est  $S(O)_n R_3$  avec  $R_3$  étant haloalkyle .

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5 dans laquelle X = C- $R_{12}$ ,  $R_{12}$  étant un atome d'halogène.

15                    7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6 dans laquelle  $R_1$  est CN,  $R_3$  est haloalkyle,  $R_4$  est  $NH_2$ ,  $R_{11}$  et  $R_{12}$  sont indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, et/ou  $R_{13}$  est haloalkyle.

8. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle le composé est le 1-[2,6-Cl<sub>2</sub> 4- $CF_3$  phényl]3-CN 4-[SO- $CF_3$ ]5- $NH_2$  pyrazole, dénommé fipronil.

20                    9. Utilisation selon la revendication 1 dans laquelle, dans le composé de formule (II), Y=Cl,  $R_{14}$  = H et n = 1, c'est-à-dire le 1-[(6-chloro-3-pyridinyl)méthyl]4,5 dihydro-N-nitro-1H-imidazol-2-amine ou imidacloprid.

10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9 dans laquelle la dose de composé actif est comprise entre 0,3 et 60 mg, notamment entre 5 et 15 mg par kilo de poids corporel par animal traité.

25                    11. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 10 pour un volume de préparation appliqué sur l'animal de l'ordre de 0,3 à 1 ml, pour le chat et de l'ordre de 0,3 à 3 ml pour le chien en fonction du poids de l'animal.

30                    12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 11 pour une formulation comprenant outre le principe actif lui-même, un inhibiteur de cristallisation, un solvant organique et un cosolvant organique.

13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 12, pour la préparation d'une formulation comprenant en outre, un autre parasiticide.

35                    14. Utilisation selon la revendication 13 dans laquelle cet autre parasiticide est choisi parmi les composés mimant les hormones juvéniles ou les inhibiteurs de la synthèse de la chitine.

15. Utilisation selon la revendication 13 dans laquelle cet autre parasiticide est un parasiticide endectocide de type lactone macrocyclique, notamment choisi dans le groupe formé par les avermectines, l'ivermectine, l'abamectine, la doramectine, la moxydectine, les milbémécines et les dérivés de ces composés.

16. Ensembles conditionnés ou kits comprenant une ou plusieurs unités de compositions préparées selon l'une des revendications 1 à 15, représentant une pluralité de doses mensuelles destinées à être successivement administrées à un animal pendant une longue durée, notamment pendant une durée d'un an ou pendant une durée d'une saison d'infestation des puces.

17. Ensembles ou kits selon la revendication 16, caractérisés en ce qu'ils comportent une pluralité de doses unitaires distinctes contenues dans autant de récipients de type spot on ou pour on.

18. Procédé non thérapeutique d'éradication des puces dans les locaux d'habitations ou d'hébergement de mammifères de petite taille, notamment chats et chiens, caractérisé en ce que l'on applique périodiquement sur l'animal ou les animaux du local considéré, une préparation topique concentrée à application ponctuelle, en quantité efficacement parasiticide, d'un composé de formule I ou de formule II selon une périodicité mensuelle.

19. Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que, lorsque le local comporte plusieurs animaux, on traite tous les animaux en même temps.

20. Procédé selon l'une des revendications 18 et 19, caractérisé en ce que le traitement est conduit de façon permanente, en tenant compte éventuellement des saisons d'infestation là où l'infestation est saisonnière.

21. Procédé selon l'une des revendications 18 à 20, caractérisé en ce que l'on utilise une composition préparée selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00601

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A01N47/02 A01N43/56 A01N51/00 //(A01N47/02,25:00),  
(A01N43/56,25:00),(A01N51/00,25:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>EP 0 516 590 A (SANDOZ LTD ;SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (AT)) 2 December 1992  see page 2, line 1 - line 2  see page 2, line 21 - line 31  see page 2, line 37 - line 38  see page 2, line 54 - page 3, line 1  -----  -/--</p>	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 June 1998

Date of mailing of the international search report

01/07/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lamers, W

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00601

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE CROPU STN-International STN-accession no. 97-89205, N.J.MEO ET AL.: "A comparison of the flea control efficacy of Frontline Spray treatment against the flea infestation prevention pack (VET-KEM) in the dog and cat (Interim Report)" XP002048645 * abrégé et "ABEX" * &amp; PROC.AM.ASSOC.VET.PARASITOL. (41 MEET.), 1996, page 52</p>	1-8, 10-21
Y	<p>DE 44 43 888 A (BAYER AG) 13 June 1996 see page 2, line 11 - page 5, line 5 see page 7, line 38 - line 39 see page 7, line 44 see page 7, line 46 - page 13, line 46 see page 13, line 56</p>	1,9-21
Y	<p>WO 96 16544 A (RHONE POULENC AGROCHIMIE ;MIZUTANI TAKAAKI (JP); IKEDA MICHIIHIKO ()) 6 June 1996 see page 2, line 15 - page 3, line 5 see page 5, line 25 - line 30</p>	1-8, 10-12, 16-21
Y	<p>FR 2 713 889 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 23 June 1995 see page 1, line 11 - page 2, line 14 see page 2, line 18 - page 4, line 7</p>	13,14
Y	<p>EP 0 295 117 A (MAY &amp; BAKER LTD) 14 December 1988 see page 3; example 52 see page 7, line 64 - page 8, line 5</p>	1-8, 13-15
Y	<p>DE 195 19 007 A (BAYER AG) 28 November 1996 see the whole document</p>	1,9, 13-15
A	<p>EP 0 255 803 A (CIBA GEIGY AG) 10 February 1988 see page 2, line 7 - page 3, line 65</p>	1-21
A	<p>EP 0 214 477 A (BAYER AG) 18 March 1987 see the whole document</p>	1-21
A	<p>EP 0 682 869 A (BAYER AG) 22 November 1995 see the whole document</p>	1-21

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00601

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0516590 A	02-12-1992	AT 144102 T	15-11-1996
		DE 69214518 D	21-11-1996
		DE 69214518 T	20-03-1997
		DK 516590 T	24-03-1997
		ES 2094894 T	01-02-1997
DE 4443888 A	13-06-1996	AU 4256996 A	26-06-1996
		CA 2207212 A	13-06-1996
		CZ 9701727 A	15-10-1997
		WO 9617520 A	13-06-1996
		EP 0796042 A	24-09-1997
		FI 972387 A	05-06-1997
		HU 77235 A	02-03-1998
		NO 972592 A	04-08-1997
		PL 320674 A	27-10-1997
		SK 71797 A	08-10-1997
		ZA 9510433 A	18-06-1996
WO 9616544 A	06-06-1996	AU 4257696 A	19-06-1996
		CA 2200589 A	06-06-1996
		EP 0794702 A	17-09-1997
		JP 8225413 A	03-09-1996
		ZA 9510185 A	11-06-1996
FR 2713889 A	23-06-1995	JP 7179307 A	18-07-1995
		BR 9405197 A	17-10-1995
		CN 1124087 A	12-06-1996
		ES 2100122 A	01-06-1997
		IT RM940820 A, B	21-06-1995
		US 5567429 A	22-10-1996
EP 0295117 A	14-12-1988	AU 618266 B	19-12-1991
		AU 1755488 A	15-12-1988
		CA 1330089 A	07-06-1994
		CN 1027341 B	11-01-1995
		DD 281744 B	20-02-1997
		DK 314088 A	13-12-1988
		EG 19113 A	30-11-1994
		FI 882735 A	13-12-1988
		FI 951839 A	18-04-1995

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/00601

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0295117 A		HU 210668 B	28-06-1995
		HU 9500470 A	30-10-1995
		IL 105138 A	26-08-1994
		JP 2669538 B	29-10-1997
		JP 63316771 A	26-12-1988
		KR 9701475 B	06-02-1997
		MX 11842 A	01-12-1993
		NO 175367 B	27-06-1994
		OA 8880 A	31-10-1989
		PH 26895 A	03-12-1992
		PT 87697 B	30-09-1992
		RO 106496 A	31-05-1993
		RU 2051909 C	10-01-1996
		US 5547974 A	20-08-1996
		US 5714191 A	03-02-1998
		US 5608077 A	04-03-1997
		US 5232940 A	03-08-1993
DE 19519007 A	28-11-1996	AU 5818596 A	11-12-1996
		WO 9637105 A	28-11-1996
		EP 0828421 A	18-03-1998
		PL 323491 A	30-03-1998
EP 0255803 A	10-02-1988	AU 606349 B	07-02-1991
		AU 7658187 A	11-02-1988
		DK 408587 A	07-02-1988
		FI 873357 A	07-02-1988
		JP 63072631 A	02-04-1988
		PT 85475 B	08-02-1991
		US 5416102 A	16-05-1995
		US 4973589 A	27-11-1990
		ZA 8705776 A	08-02-1988
EP 0214477 A	18-03-1987	DE 3529693 A	26-02-1987
		AU 591164 B	30-11-1989
		AU 6166986 A	26-02-1987
		DK 394086 A	21-02-1987
		JP 62045522 A	27-02-1987
EP 0682869 A	22-11-1995	DE 4417742 A	23-11-1995

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/00601

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0682869 A		AU 2014495 A	30-11-1995
		CA 2149594 A	21-11-1995
		FI 952421 A	21-11-1995
		HU 71902 A	28-02-1996
		JP 8092091 A	09-04-1996
		NO 951993 A	21-11-1995
		NZ 272141 A	28-10-1996
		PL 308664 A	27-11-1995
		SK 66395 A	06-12-1995
		ZA 9504107 A	19-01-1996



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De... de internationale No

PCT/FR 98/00601

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A01N47/02 A01N43/56 A01N51/00 //(A01N47/02,25:00),  
(A01N43/56,25:00),(A01N51/00,25:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A01N

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP 0 516 590 A (SANDOZ LTD ; SANDOZ AG (DE); SANDOZ AG (AT)) 2 décembre 1992 voir page 2, ligne 1 - ligne 2 voir page 2, ligne 21 - ligne 31 voir page 2, ligne 37 - ligne 38 voir page 2, ligne 54 - page 3, ligne 1 --- -/-	1-21

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 juin 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

01/07/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Lamers, W

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dev. ...de Internationale No

PCT/FR 98/00601

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>DATABASE CROPU STN-International STN-accession no. 97-89205, N.J.MEO ET AL.: "A comparison of the flea control efficacy of Frontline Spray treatment against the flea infestation prevention pack (VET-KEM) in the dog and cat (Interim Report)" XP002048645 * abrégé et "ABEX" * &amp; PROC.AM.ASSOC.VET.PARASITOL. (41 MEET.), 1996, page 52</p>	1-8, 10-21
Y	<p>DE 44 43 888 A (BAYER AG) 13 juin 1996 voir page 2, ligne 11 - page 5, ligne 5 voir page 7, ligne 38 - ligne 39 voir page 7, ligne 44 voir page 7, ligne 46 - page 13, ligne 46 voir page 13, ligne 56</p>	1,9-21
Y	<p>WO 96 16544 A (RHONE POULENC AGROCHIMIE ;MIZUTANI TAKAAKI (JP); IKEDA MICHIHIKO ()) 6 juin 1996 voir page 2, ligne 15 - page 3, ligne 5 voir page 5, ligne 25 - ligne 30</p>	1-8, 10-12, 16-21
Y	<p>FR 2 713 889 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 23 juin 1995 voir page 1, ligne 11 - page 2, ligne 14 voir page 2, ligne 18 - page 4, ligne 7</p>	13,14
Y	<p>EP 0 295 117 A (MAY &amp; BAKER LTD) 14 décembre 1988 voir page 3; exemple 52 voir page 7, ligne 64 - page 8, ligne 5</p>	1-8, 13-15
Y	<p>DE 195 19 007 A (BAYER AG) 28 novembre 1996 voir le document en entier</p>	1,9, 13-15
A	<p>EP 0 255 803 A (CIBA GEIGY AG) 10 février 1988 voir page 2, ligne 7 - page 3, ligne 65</p>	1-21
A	<p>EP 0 214 477 A (BAYER AG) 18 mars 1987 voir le document en entier</p>	1-21
A	<p>EP 0 682 869 A (BAYER AG) 22 novembre 1995 voir le document en entier</p>	1-21

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Don...de internationale No

PCT/FR 98/00601

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0516590 A	02-12-1992	AT 144102 T DE 69214518 D DE 69214518 T DK 516590 T ES 2094894 T	15-11-1996 21-11-1996 20-03-1997 24-03-1997 01-02-1997
DE 4443888 A	13-06-1996	AU 4256996 A CA 2207212 A CZ 9701727 A WO 9617520 A EP 0796042 A FI 972387 A HU 77235 A NO 972592 A PL 320674 A SK 71797 A ZA 9510433 A	26-06-1996 13-06-1996 15-10-1997 13-06-1996 24-09-1997 05-06-1997 02-03-1998 04-08-1997 27-10-1997 08-10-1997 18-06-1996
WO 9616544 A	06-06-1996	AU 4257696 A CA 2200589 A EP 0794702 A JP 8225413 A ZA 9510185 A	19-06-1996 06-06-1996 17-09-1997 03-09-1996 11-06-1996
FR 2713889 A	23-06-1995	JP 7179307 A BR 9405197 A CN 1124087 A ES 2100122 A IT RM940820 A, B US 5567429 A	18-07-1995 17-10-1995 12-06-1996 01-06-1997 21-06-1995 22-10-1996
EP 0295117 A	14-12-1988	AU 618266 B AU 1755488 A CA 1330089 A CN 1027341 B DD 281744 B DK 314088 A EG 19113 A FI 882735 A FI 951839 A	19-12-1991 15-12-1988 07-06-1994 11-01-1995 20-02-1997 13-12-1988 30-11-1994 13-12-1988 18-04-1995

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De... de Internationale No

PCT/FR 98/00601

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0295117 A		HU 210668 B	28-06-1995
		HU 9500470 A	30-10-1995
		IL 105138 A	26-08-1994
		JP 2669538 B	29-10-1997
		JP 63316771 A	26-12-1988
		KR 9701475 B	06-02-1997
		MX 11842 A	01-12-1993
		NO 175367 B	27-06-1994
		OA 8880 A	31-10-1989
		PH 26895 A	03-12-1992
		PT 87697 B	30-09-1992
		RO 106496 A	31-05-1993
		RU 2051909 C	10-01-1996
		US 5547974 A	20-08-1996
		US 5714191 A	03-02-1998
		US 5608077 A	04-03-1997
		US 5232940 A	03-08-1993
DE 19519007 A	28-11-1996	AU 5818596 A	11-12-1996
		WO 9637105 A	28-11-1996
		EP 0828421 A	18-03-1998
		PL 323491 A	30-03-1998
EP 0255803 A	10-02-1988	AU 606349 B	07-02-1991
		AU 7658187 A	11-02-1988
		DK 408587 A	07-02-1988
		FI 873357 A	07-02-1988
		JP 63072631 A	02-04-1988
		PT 85475 B	08-02-1991
		US 5416102 A	16-05-1995
		US 4973589 A	27-11-1990
EP 0214477 A	18-03-1987	ZA 8705776 A	08-02-1988
		DE 3529693 A	26-02-1987
		AU 591164 B	30-11-1989
		AU 6166986 A	26-02-1987
		DK 394086 A	21-02-1987
EP 0682869 A	22-11-1995	JP 62045522 A	27-02-1987
		DE 4417742 A	23-11-1995

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem...de Internationale No

PCT/FR 98/00601

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0682869 A		AU 2014495 A	30-11-1995
		CA 2149594 A	21-11-1995
		FI 952421 A	21-11-1995
		HU 71902 A	28-02-1996
		JP 8092091 A	09-04-1996
		NO 951993 A	21-11-1995
		NZ 272141 A	28-10-1996
		PL 308664 A	27-11-1995
		SK 66395 A	06-12-1995
		ZA 9504107 A	19-01-1996